



Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

DIABETES MELLITUS II E DEPRESSÃO – UMA VIA BIDIRECIONAL

Mariana Shore Mourato de Almeida

Orientador: Professor Doutor Carlos Fernandes Góis

Realizada em : Clínica Universitária de Psiquiatria

Ano Letivo 2015/2016

Agradecimentos

Ao Professor Carlos Góis, meu orientador neste trabalho, pela enorme disponibilidade e incansável apoio ao longo da realização da tese, providenciando-me todos os meios necessários para a sua concretização, incentivando-me e despertando-me um crescente interesse nesta área

Ao Professor Daniel Sampaio, por ter concedido todos os meios necessários para a realização deste trabalho, sempre com a maior disponibilidade

Lista de Abreviaturas

DA – dopamina
NA- noradrenalina
GLU – glutamato
5-HT - serotonina
KIN – ácido quinurénico
QUIN- ácido quinolínico
IDO- indolamina 2,3 desoxigenase
IL-1- interleucina 1
IL-6 – interleucina 6
TNF-alfa – tumor necrosis factor alpha
HPA- hypothalamic-pituitary-adrenal axis
PCR- proteína de fase aguda
HbA1C – hemoglobina glicada
BH4- tetrahidrobiopterina
NMDA- N-metil D-aspartato
NO – óxido nítrico
INF-alfa – interferon alfa
BDNF- brain-derived neurotrophic factor
AMPC- adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
ACTH- hormona adrenocorticotrófica
RG- receptores de glucocorticóides
PVN- paraventricular nucleus
PET- tomografia de emissão de positrões (PET)
SPECT- tomografia de emissão de positrões e fótons
Trp- triptofano
NF-kB- factor nuclear kappa B
MAPK - proteína cinase ativada por mitogénios p38
PAMP's – pathogen-associated molecular patterns
DAMP's- danger-associated molecular pattern
PRR's- pattern recognition receptor
MHO- metabolic healthy obesity

TLR- toll like receptors
DM2- diabetes mellitus 2
RD- regime de distress
ATT39 - Psychological Adjustment to the Diabetes
NGM- normal glucose metabolism
IGM- impaired glucose metabolism
DSC-R revised type 2 diabetes symptom checklist
IPT- interpersonal therapy
HADS- Hospital Anxiety-Depression Scale
MADRS- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MINI- Mini-International Neuropsychiatric Interview
BID - Beck Depression Inventory
CBT- Terapia Cognitivo Comportamental

Índice

RESUMO	6
ABSTRACT	7
I.INTRODUÇÃO	8
II. DEPRESSÃO E DIABETES MELLITUS 2: DEFINIÇÕES, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA	10
II.I. DIABETES MELLITUS TIPO 2: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA	10
II.II.DEPRESSÃO: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA	11
III.DEPRESSÃO E DIABETES: UMA VIA BIDIRECIONAL.....	13
III.I MODELOS FISIOPATOLÓGICOS DA DEPRESSÃO	13
III.II DEPRESSÃO, INFLAMAÇÃO, OBESIDADE E DIABETES MELLITUS 2	16
III.III DEPRESSÃO EM DIABETES MELLITUS 2 EM RELAÇÃO COM ADAPTAÇÃO PSICOSSOCIAL, DISTRESS E CONTROLO GLICÉMICO	19
III.IV DEPRESSÃO EM DIABETES MELLITUS 2 E ASSOCIAÇÃO COM TERAPIA COGNITIVA VS. FARMACOLÓGICA.....	21
IV.DISSCUSSÃO / CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 2 e a depressão são duas patologias com um importante impacto na sociedade actual, podendo ser vistas como um verdadeiro problema de saúde pública a nível mundial.

Esta comorbilidade tem sido largamente investigada, no âmbito da existência de uma bidirecionalidade entre ambas, onde depressão é causadora de diabetes e onde a evolução da diabetes propicia o desenvolvimento de depressão.

O presente trabalho sobre depressão e diabetes tipo 2 - uma via bidirecional - pretendeu apresentar algumas investigações neste âmbito de forma sucinta e, desta maneira, responder às principais questões colocadas acerca deste tema. Os principais objectivos foram: a) explicitar os diferentes mecanismos fisiopatológicos que estão na origem da depressão; b) apresentar uma possível relação existente entre depressão, inflamação, obesidade e diabetes tipo 2; c) mostrar como o insight da diabetes e sua monitorização diária, como o controlo glicémico, são causadores de distress, propiciando o aparecimento de sintomas depressivos e influenciando-se mutuamente; d) exemplificar a terapia interpessoal/cognitivo-comportamental como uma possível e válida terapêutica para a comorbilidade e evidenciar também a eficácia da terapêutica antidepressiva na resolução da clínica depressiva e da sua recidiva, nomeadamente, com o uso de Sertralina e Fluoxetina.

Desta forma, este trabalho pretendeu avaliar o impacto negativo da coexistência destas duas patologias, realçando a importância de uma prática clínica mais centrada nesta comorbilidade, de forma a providenciar uma maior prevenção, tratamento e eficácia para ambas.

Palavras-chave: diabetes tipo 2, estados depressivos, obesidade, inflamação, distress, sintomas negativos, terapia farmacológica, psicoterapia interpessoal

ABSTRACT

Diabetes mellitus 2 and depression are two diseases with an important impact in the current society, which can be recognised as a worldwide public health problem. These comorbidity has been largely investigated, due to the existence of a bidirectionality between both, where depression is a cause to diabetes and the evolution of diabetes lead to the development of depression.

The present work about depression and diabetes 2 – a bidiretional way – has pretended to show some investigations in a short work, answering to the main questions that are correlated with this bidiretional way.

The main goals were: a) explain the different pathophysiological mechanisms which cause depression; b) show the possible relation between depression, inflammation, obesity and diabetes type 2; c) show as the insight of diabetes and its daily management, as the glycemic control, may be the cause of distress, leading to depressive symptoms and influencing each other; d) exemplifying in which way interpersonal therapy can be an important and valid therapy for the comorbidity depression and diabetes 2 and show the effectiveness of the antidepressive treatment in the depressive symptoms's resolution and relapse with the use of Sertraline and Fluoxetine.

Concluding, this work pretended to evaluate the negative impact of the coexistence of these two diseases, highlighting the importance of a more focused clinical practice in this comorbidity, providing a better prevention, treatment and effectiveness for both.

Key-words: type 2 diabetes, depressive states, obesity, inflammation, distress, negative symptoms, pharmacologic therapy, interpersonal therapy

I.INTRODUÇÃO

É esperado que a doença crónica seja, em 2020, a maior causa de morbilidade e mortalidade, contribuindo para cerca de dois terços do impacto global da doença. Dentro desse espectro de doenças crónicas, destacam-se a diabetes, doença cardiovascular, depressão ou ainda algumas doenças transmissíveis, como a infeção pelo VIH. ¹ Contudo, o maior desafio da medicina neste século XXI é a comorbilidade, a condição clínica na qual duas ou mais doenças ocorrem simultaneamente na mesma pessoa, nomeadamente a diabetes e a depressão.² Estudos epidemiológicos mostram que depressão aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes, através de vias inflamatórias. Um aumento na síntese de mediadores inflamatórios, como a IL-1beta, TNF-alfa e IL-6 podem contribuir para um estado inflamatório sistémico, podendo estas citocinas passar a barreira hemato-encefálica. Estes mediadores têm o potencial de interagir com a sensibilidade à insulina e com o funcionamento das células beta-pancreáticas, contribuindo para o desenvolvimento da diabetes tipo 2.³ Por outro lado, a depressão é uma co-morbilidade comum que acompanha tanto diabetes 1 como diabetes 2, e ambos, diabetes e depressão, se influenciam de forma bidirecional, levando a uma diminuição da qualidade de vida de quem padece de ambas as patologias. ²

Em 2000, 43 milhões de pessoas a nível mundial, com diabetes, apresentavam subclínica ou clínica de depressão. ⁴ Uma metanálise revelou que pacientes com diabetes apresentam uma prevalência de depressão maior e sintomas depressivos de 11% e 31 %, respectivamente. ⁵

A existência de ambas as comorbilidades está frequentemente associada a pior controlo das mesmas, com uma pior adesão terapêutica para a diabetes, levando a episódios de hiperglicémia e complicações micro e macrovasculares, com um aumento da morbilidade e mortalidade. ⁶ Um mau controlo da diabetes, conjuntamente com a existência de complicações a médio/longo prazo, leva a sentimentos de frustração, ansiedade e perda de força, exacerbando os sintomas depressivos.⁷ Apesar desta forte prevalência de ambas as patologias, a depressão é muitas vezes subdiagnosticada nos indivíduos com diabetes,⁸⁹ pelo facto de apresentar sintomas muito similares com o mau controlo da diabetes, como fadiga, distúrbios do sono, e alterações no apetite e peso, complicando o seu diagnóstico por parte dos profissionais de saúde. ¹⁰ Diabetes e Depressão não afetam apenas a qualidade de vida do indivíduo, acarretando também inúmeros custos de saúde e recursos.

É estimado um aumento de 50-75 % de custos de saúde – em consultas, internamentos hospitalares, testes laboratoriais, tratamentos e cirurgias- quando coexistem diabetes e depressão.^{10 11 12}

Desta forma, é importante que, no futuro, exista uma maior atenção na prática clínica aquando da existência desta comorbilidade, de forma a reduzir o forte impacto que tem na qualidade de vida dos doentes e custos de saúde.

II. DEPRESSÃO E DIABETES MELLITUS 2: DEFINIÇÕES, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

II.I. DIABETES MELLITUS TIPO 2: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

A diabetes mellitus é uma doença endócrina metabólica caracterizada pela incapacidade do corpo metabolizar a glicose de forma efectiva.

A diabetes do tipo 1 e tipo 2 são as mais comuns, necessitando de tratamento a longo prazo, com uma prevalência de 5 % para diabetes mellitus 1 e de 90-95 % para a diabetes mellitus 2.⁴

Apesar de diabetes 1 e 2 serem fisiopatologicamente diferentes, a sua clínica é similar e requerem tratamentos similares. Ambos estão associados a hiperglicemia crónica e necessitam de um tratamento adequado, que previna as complicações micro e macrovasculares a longo prazo, como a neuropatia, retinopatia e nefropatia.

A incidência da diabetes tem atingido números epidémicos nos últimos anos, com cerca de 382 milhões de pessoas com diabetes (2013), projetando-se um aumento para 592 milhões em 2035, com a população a aumentar, a envelhecer e, com o aumento da urbanização, uma consequente diminuição da prática de exercício físico, condicionando aumento da obesidade, tornando-se num verdadeiro problema de saúde pública a nível mundial.¹³

Quem padece de Diabetes mellitus 2, geralmente equaciona esta doença crónica como uma sentença de vida, uma vez que necessita de monitorização diária da dieta, dos níveis de glicémia, prática de exercício físico, lidar com stress e toma da medicação.¹⁴

Monitorizar a diabetes é mais do que apenas o controlo glicémico: envolve também saúde a nível mental/emocional.¹⁵ Por vezes, viver diariamente com a diabetes torna-se um desafio insuportável, e o doente diabético deixa de conseguir lidar com a doença, aumentando os seus níveis de ansiedade, medo, culpa, não procura de ajuda e todo um conjunto de sintomas de depressão.¹⁶

O controlo da hiperglicémia é determinado através da avaliação da glicémia capilar, imediata, ou pelo valor da glicohemoglobina A1c (HbA1c), que corresponde à fração glicosilada da hemoglobina, revelando um valor médio das glicémias durante o período correspondente à semivida do eritrócito, ou seja, a um período de 2 a 3 meses.¹⁷ A meta terapêutica para o valor da HbA1c determinada pela Federação Internacional de Diabetes¹⁸ é de 6.5%.

Uma meta-análise envolvendo 6 estudos acerca de diabetes mellitus 2 (envolvendo 4472 pacientes), demonstrou que uma melhoria do controlo glicémico, através da diminuição dos níveis de hemoglobina glicada, reduz a incidência de complicações macrovasculares.¹⁹ Desta forma, a hiperglicemia é, através da HbA1c, um preditor do risco de doença cardiovascular. Relativamente às complicações microvasculares, a hiperglicemia leva à produção de superóxidos mitocondriais, causando lesão celular. Esta ocorre em células do endotélio capilar da retina, células mesangiais do glomérulo renal, neurónios e células de Schwann dos nervos periféricos, condicionando, respectivamente, retinopatia, nefropatia e neuropatia. Esta situação ocorre nestas células, pelo facto destas não apresentarem capacidade para regular o uptake de glicose (revelando-se tal facto durante os episódios de hiperglicémia).²⁰

O tratamento da diabetes tipo 2 assenta, a nível de medidas gerais, numa dieta personalizada e prática regular de exercício físico, com o objetivo de perder peso, e ainda monitorização regular da glicémia capilar digital e da HbA1c. A terapêutica farmacológica inicia-se por medicação antidiabética oral, e sendo esta e as medidas gerais insuficientes para manter o controlo metabólico, a insulina é introduzida. Esta alteração terapêutica comporta com frequência uma diminuição na qualidade de vida do doente com diabetes tipo 2, mas melhora o controlo das hiperglicémias.^{21 22}

II.II.DEPRESSÃO: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

A depressão é uma doença mental comum, que atinge cerca de 121 milhões de indivíduos em todo o mundo, com uma taxa de suicídio anual de 850 000 pessoas.²³ A prevalência de depressão ao longo da vida na população geral é de 10-25 % para as mulheres e de 5-12% para os homens.²⁴ No primeiro estudo epidemiológico nacional de saúde mental (N = 3 849) cujos resultados foram divulgados em 2010, a prevalência das perturbações depressivas em Portugal foi 7.9%.²⁵ A depressão é mais clara através da sua clínica do que na sua etiologia, sendo mais fácil descrevê-la do que explicá-la, pois não tem exames complementares de diagnóstico específicos e a etiopatogenia não está totalmente esclarecida²⁶. Os estados depressivos detectam-se pela ocorrência de um número determinado de sintomas com uma duração temporal definida.

Existem quatro principais estados depressivos: a perturbação de desregulação disruptiva do humor (associada a crianças), a perturbação depressiva major, a perturbação depressiva

persistente (distímia) e a perturbação de adaptação com humor depressivo. A característica comum de todas estas perturbações é a presença de humor deprimido, vazio ou irritável, acompanhado por alterações somáticas e cognitivas que afectam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre elas são questões de duração, timing ou etiologia presumida.

Segundo o DSM-V, a perturbação depressiva major representa a condição clássica deste grupo de doenças, caracterizando-se por episódios distintos com a duração de pelo menos 2 semanas (embora a maioria dos episódios dure consideravelmente mais tempo), envolvendo mudanças claras nas funções afectivas, cognitivas e neurovegetativas e remissões inter-episódicas.

Quanto aos seus critérios de diagnóstico, parte destes critérios assenta num conjunto de sintomatologia, como humor deprimido, falta de prazer ou interesse, perda de peso significativa, insónia ou hipersónia, agitação ou lentificação psicomotora, fadiga ou diminuição de energia, sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva/inapropriada, diminuição da capacidade de pensar e concentração e pensamentos recorrentes sobre a morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa suicida ou plano específico para cometer suicídio. Obrigatoriamente, tem de estar presente um destes: humor deprimido ou perda de interesse/prazer. Quanto à perturbação depressiva persistente (distímia), esta é diagnosticada quando a perturbação de humor continua durante pelo menos 2 anos em adultos ou 1 ano em crianças/adolescentes. Quaisquer períodos livres de sintomas não devem durar mais do que 2 meses.²⁷

A perturbação de adaptação com humor depressivo exemplifica a resposta a uma situação de “stress”, originando disfunção ou sofrimento significativo. É a categoria diagnóstica mais próxima da normalidade, com remissão tipicamente em cerca de 6 meses. É de natureza residual, e portanto resulta da impossibilidade de ser feito um dos outros diagnósticos.

A depressão major é sem dúvida o tipo mais grave, embora com resposta terapêutica favorável em mais de 50% dos casos no primeiro episódio. No entanto, recorre com frequência e geralmente evolui para a cronicidade.²⁸

A perturbação de adaptação é a que mais vezes decorre da evolução natural da diabetes tipo 2, ocorrendo, geralmente, após o diagnóstico ou no seguimento de uma complicação tardia. Pode evoluir para depressão major ou distímia, ou ainda confundir-se com os sintomas depressivos próprios da diabetes tipo 2.

Neste trabalho, a designação depressão é aplicada de forma geral aos estados depressivos. Quando se mencionar um dos subtipos de depressão, são referenciados no trabalho de forma clara.

III. DEPRESSÃO E DIABETES: UMA VIA BIDIRECIONAL

III.1 MODELOS FISIOPATOLÓGICOS DA DEPRESSÃO

A depressão representa uma doença cuja etiologia está pouco esclarecida.²⁹ Sabe-se que a depressão major envolve complexas interações entre genes e o ambiente que envolve o indivíduo.^{30 31 32} Têm sido identificados vários mecanismos patofisiológicos que a explicam – disfunção dos sistemas monoaminérgicos e da neurotransmissão do glutamato, diminuição da neurogénese, alterações nos fatores de crescimento e neuropéptidos e alterações do sistema hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA).³³³⁴ Todas estas causas parecem ser afetadas por citocinas inflamatórias.³⁵³⁶ Numerosos estudos evidenciaram aumento de citocinas inflamatórias na circulação, nomeadamente IL-1, IL-6, factor de necrose tumoral (TNF-alfa), PCR (proteína de fase aguda) em pacientes com depressão major.³⁷ Estes estudos foram corroborados por meta-análises.³⁸ Aumento de citocinas inflamatórias e da PCR mostraram-se fatores de risco para o desenvolvimento de doenças associadas a inflamação, nomeadamente cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2³⁹ e indivíduos com depressão major têm risco muito aumentado de morbilidade e mortalidade.

40

O modelo dominante da depressão continua a ser o das monoaminas, que atribui os sintomas depressivos a alterações no metabolismo dos neurotransmissores serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA). As citocinas parecem interagir com os neurotransmissores serotoninérgicos através de dois mecanismos – a ativação da enzima indolamina 2,3 desoxigenase (IDO), e o aumento do turnover de 5-HT. As citocinas podem activar a IDO através de sinais intracelulares (incluindo o factor nuclear NF-kB) e de vias MAPK (proteína cinase ativada por mitogénios p38), resultando numa quebra de passagem de triptofano a quinurenina (KYN).⁴¹ Tal facto induz diminuição dos níveis de triptofano, o qual é um factor limitante na síntese de 5-HT (serotonina).

A diminuição dos valores de 5-HT contribui para a indução de sintomas depressão-like em pacientes com história pessoal ou familiar de depressão.⁴² Um segundo mecanismo propõe que as citocinas estimulem o aumento do uptake e turnover de monoaminas, aumentando a atividade dos transportadores de 5-HT⁴³ dopamina (DA)⁴⁴ e noradrenalina (NA).⁴⁵

As citocinas mostraram também ter a capacidade de inibir a síntese de dopamina (DA) através da estimulação de produção de ácido nítrico (NO), levando a uma diminuição de tetrahidrobiopterina (BH4), um importante co-factor na limitação da síntese de dopamina (DA).⁴⁶

A neurotransmissão glutaminérgica também é afetada pela inflamação e está implicada na gênese da depressão.⁴⁷ A eficácia de fármacos antagonistas dos receptores de NMDA, como a cetamina, na resposta anti-depressiva fez chamar à atenção para o papel que o glutamato desempenha na patofisiologia da depressão.⁴⁸ A quinurenina produzida pela IDO é metabolizada em ácido quinorénico ou em ácido quinolínico, cuja função é de antagonista e agonista dos recetores de NMDA, respetivamente. O ácido quinolínico é produzido exclusivamente nas células da microglia, pelo que a ativação de cascatas inflamatórias nestas células faz com que o balanço entre ácido quinorénico e quinolínico fique a favor do aumento deste último,⁴⁹ com aumento da acção agonista dos receptores NMDA. A ativação excessiva dos receptores NMDA resulta num rápido influxo de cálcio para dentro das células, com ativação de cascatas de apoptose incluindo caspases e aumento de espécies reativas de oxigénio.⁵⁰

A depressão relaciona-se também com os mecanismos inflamatórios através dos efeitos que estes produzem na neurogénese e neuroplasticidade. Indivíduos que padecem de depressão apresentaram uma redução no volume de certas áreas cerebrais com relevância na depressão, como o hipocampo.⁵¹ Um primeiro mecanismo para explicar estas alterações baseia-se na excitotoxicidade mediada pelo glutamato com influxo de cálcio, activação de vias apoptóticas e produção de ERO (espécies reactivas de oxigénio) com a perda de neurónios e células da microglia.⁵² Um segundo mecanismo está relacionado com factores de crescimento e neuropéptidos, de onde se destaca o BDNF (Brain derived neurotrophic factor).⁵³

Para além dos efeitos a nível da neuroexcitotoxicidade, a activação dos receptores NMDA extrasinápticos mostrou inibir a actividade da proteína de resposta ao cAMP (CREB), e assim a expressão do gene BDNF.⁵⁴ Foi demonstrado que a administração de IFN-alfa diminui a proliferação celular no hipocampo, efeito potencialmente mediado pela IL-1.⁵⁵ Também levou a diminuição dos níveis sistémicos de BDNF.⁵⁶ As citocinas inflamatórias

também influenciam a fosforilação do receptor BDNF, interferindo na sinalização do mesmo.⁵⁷ No entanto, este decréscimo de BDNF durante administrações de INF-alfa ocorreu na maioria das pessoas, independentemente de desenvolverem depressão ou não.⁵⁸ Relativamente ao modelo neuroendócrino, este apresenta alterações no sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) na depressão, com níveis muito elevados de cortisol e diminuição da sensibilidade à insulina.⁵⁹ Estes efeitos parecem ser mediados por citocinas, contribuindo para a depressão.⁶⁰ Embora os glucocorticóides (cortisol em humanos e corticosterona em ratos) sejam reconhecidos como potentes hormonas anti-inflamatórias, existe evidência de que níveis elevados destas estejam associados a níveis elevados de citocinas em pacientes com depressão.⁶¹ Parece que isto seja reflexo de uma disrupção causada pelas citocinas, que levam a uma resistência ao mecanismo de feedback negativo nos recetores de glicocorticóides (RG) a nível do hipotálamo e hipófise anterior.⁶⁰ Estudos demonstraram um elevado número de casos onde, após injeção com dexametasona (um potente glicocorticóide sintético) não ocorreu supressão das hormonas do HPA em doentes com diferentes tipos de depressão.⁶² Células imunitárias periféricas de doentes com vários tipos de depressão também mostraram uma diminuição da sensibilidade aos glucocorticóides – um efeito que é reversível através de antidepressivos em tratamento crónico.⁶³ O stress parece ser também um grande fator para alterações na estrutura e função das células do sistema nervoso central. As respostas neuroendócrinas ao stress envolvem um aumento na síntese de CRF e a sua libertação pelo núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN), levando a uma libertação de ACTH pela hipófise e, consequentemente, de glicocorticóides pelo córtex da glândula supra-renal. Os glicocorticóides aumentam os níveis de glicose pelo facto de estimularem enzimas envolvidas na neoglicogénese. O modelo estrutural através de estudos baseados em tomografia de emissão de positrões (PET) e fotões (SPECT) mostraram alterações na actividade metabólica cerebral em zonas como córtex pré-frontal interno, córtex interno e caudolateral, amígdala, hipocampo, núcleos da base ventromediais e córtex cingulado anterior, com reduções de volume.²⁹

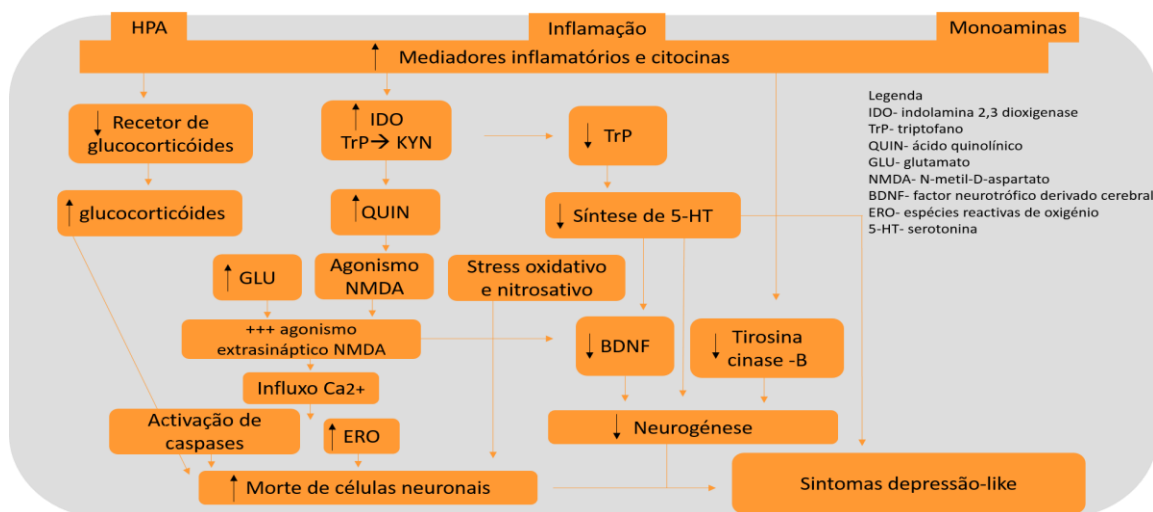


Figura 1- Inflamação na patogênese e fisiopatologia da depressão (adaptado de Stuart et al., Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity – 2012)

III.II DEPRESSÃO, INFLAMAÇÃO, OBESIDADE E DIABETES MELLITUS 2

O modelo inflamatório encontra-se presente em pacientes com doença crónica apresentando prevalências mais elevadas de depressão e fadiga do que a população em geral.⁶⁰ Há melhoria da depressão comórbida com doenças inflamatórias com tratamento com anti-inflamatórios como o etanercept, antagonista da citocina TNF-alfa, ou por indução de sintomas sobreponíveis à depressão por administração terapêutica de citocinas pró-inflamatórias (como o INF-alfa).⁶⁴

As citocinas podem ser pró-inflamatórias, como a IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa, secretadas por macrófagos M1 ou ser anti-inflamatórias como a IL-10, secretadas pelos macrófagos M2.⁶⁵ As citocinas são indutoras de insulino-resistência, aumento da permeabilidade capilar, dislipidémia, hipercortisolémia, aumento da obesidade visceral e do estado de coagulação. A obesidade causa um switch fenotípico de M2 para M1, relacionando-se com aumento da resistência à insulina. A principal citocina implicada neste estado pró-inflamatório é a IL-6.

66

Ocorre um aumento da expressão e produção de TNF-alfa (consequente do switch M2 para M1) no tecido adiposo dos indivíduos obesos e consequente aumento da resistência à insulina.⁶⁷

A IL-1 beta é uma das citocinas pró-inflamatórias mais produzidas pelos macrófagos, tendo uma contribuição marcada para a patogénese da DM2.⁶⁸ O controlo da produção de IL-1 beta é regulado por 2 vias: um sinal pro-inflamatório que estimula a transcrição da citocina e, concomitantemente, a inativação desta dentro da célula; um segundo sinal que induz a produção de IL-1 beta activa, pela clivagem da caspase-1, a qual é activada por um complexo multiproteico citoplasmático chamado de inflamassoma. Inflamassomas são componentes do sistema imunitário inato e reconhecem produtos microbianos (PAMP's – pathogen-associated molecular patterns) ou moléculas endógenas (DAMP's- danger-associated molecular pattern) através de receptores de reconhecimento (PPR's).⁶⁹

Após activação da caspase 1, esta cliva a IL-1 beta inactiva para a forma activa, iniciando a sua actividade pró-inflamatória.⁷⁰

A produção de IL-1 beta foi primeiramente descrita nas células beta-pancreáticas e macrófagos.⁷¹ O inflamassoma tem um papel central na obesidade indutora de insulino-resistência.^{70,72} Os efeitos deletérios causados pela obesidade visceral podem estar relacionados com um maior aumento da expressão e activação do inflamassoma NLRP3 comparado à obesidade subcutânea dos pacientes obesos e com excesso de peso.⁷³ Recentemente, verificou-se um envolvimento do inflamassoma NLRP3 num subgrupo de obesos que não apresentam os típicos distúrbios metabólicos da obesidade, apesar do seu excesso de gordura, mostrando riscos menos elevados de desenvolver diabetes mellitus 2 ou doenças cardiovasculares. Foram classificados como tendo “obesidade metabolicamente saudável” (MHO), sendo cerca de 30 % do total de obesos na população.⁷⁴ Interessantemente, este subgrupo de obesos apresenta menos gordura visceral e maior gordura subcutânea⁷⁵, com menos fígado gordo⁷⁶ e com níveis mais baixos de marcadores inflamatórios circulantes.⁷⁵ A gordura visceral deste subgrupo apresenta menor activação do inflamassoma.⁷⁰ Há evidencia também de que a obesidade promova um aumento e hipertrofia dos adipócitos, os quais produzem quimiocinas e citocinas, levando a recrutamento de macrófagos.⁷⁷

A hipertrofia dos adipócitos pode levar a situações de hipóxia dos mesmos e, portanto, à sua morte. A hipóxia contribui também para o recrutamento de macrófagos e maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, tanto nos adipócitos, como nas células imunes, contribuindo para um tecido adiposo com carácter inflamatório.⁷⁷

Os ácidos gordos são grandes intervenientes em todo este processo. Os ácidos gordos saturados induzem cascatas de inflamação nos macrófagos e nos adipócitos através da activação do inflamassoma NLRP3⁷⁸, enquanto os ácidos gordos insaturados apresentam

uma potente ação anti-inflamatória resultando numa maior sensibilidade à insulina nos doentes obesos e com DM2.⁷⁹ Para além disso, os ácidos gordos insaturados e ómega-3 não ativam o inflamassoma NLRP3 e previnem a ativação de outros mediadores inflamatórios.⁸⁰

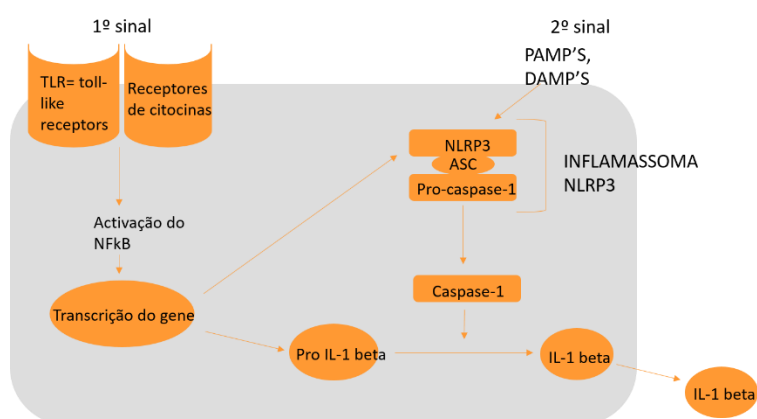


Figura 2: Inflamassoma NLRP3 (adaptado de Esser et al., Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes 2014)

Tendo em conta o papel preponderante que o inflamassoma NLRP3 e a IL-1 beta têm na patogénese da DM2, não surpreende que o bloqueio destes possa trazer uma melhoria no controlo glicémico.

Estudos conduzidos com antagonistas do receptor da IL-1 (Anakinra) ou antagonismo da IL-1 beta (Gevokizumab, Canakizumab) mostraram efeitos benéficos na hemoglobina glicada (HbA1C) e na função das células beta pancreáticas, em paralelo com diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios sistémicos.⁸¹ Um dos intervenientes no processo inflamatório mediado pelos adipócitos é o NF-kB, que parece estar aumentado nos adipócitos hipertrofiados. As adipocinas presentes nestes adipócitos levam a um desequilíbrio na balança de macrófagos M1 e M2, a favor dos primeiros, propiciando o estado pró-inflamatório. Esta alteração no perfil das adipocinas pode contribuir para a insulino-resistência típica da DM2.³ O TNF-alfa foi a primeira citocina pró-inflamatória implicada na patogénese da DM2 e obesidade associada a insulino-resistência.⁶⁷ No entanto, o uso de antagonistas do TNF-alfa não demonstrou qualquer melhoria significativa na sensibilidade à insulina nos pacientes com síndrome metabólico⁸² ou com DM2.⁸³

Deste modo, o modelo inflamatório, através do papel das citocinas inflamatórias e do inflamassoma NLRP3, parece criar uma ligação entre depressão, inflamação, obesidade e diabetes.

III.III DEPRESSÃO EM DIABETES MELLITUS 2 EM RELAÇÃO COM ADAPTAÇÃO PSICOSSOCIAL, DISTRESS E CONTROLO GLICÉMICO

A adaptação à doença crónica compreende elementos emocionais, cognitivos e comportamentais. As exigências relativamente ao tratamento, a manutenção da funcionalidade quotidiana individual, laboral e social e a gestão de expectativas sobre si próprio são questões colocadas a alguém com doença crónica.⁸⁴⁸⁵ Sendo uma doença crónica, a diabetes mellitus é uma patologia que requer complexo regime terapêutico, incluindo alterações alimentares, exercício físico, cessação tabágica, controlo de glicémias e alterações na medicação consoante as complicações que surgem a longo termo. A existência de todas estas exigências requer negociação com o paciente e colaboração com os membros da família deste, com cuidados de saúde que permitam otimizar o controlo glicémico.⁸⁶ Numa amostra de 1029 doentes, com uma duração da diabetes de 11 anos, 66 % a fazer insulina e um controlo razoável ($HbA1c = 7\%$), foram verificados os sentimentos/recções a nível de vários aspetos relacionados com a doença. Aqueles que padeciam da doença há mais tempo, os que tinham pior controlo glicémico, as mulheres e os insulino-dependentes foram os que apresentaram um maior impacto da doença. O início da terapêutica com insulina foi um momento de mudança, com adoção de comportamentos mais saudáveis. O momento do diagnóstico motivou ansiedade em 30%, medo em 13%, zanga em 4% e sentimento de injustiça em 12%.⁸⁷ Estas reacções, especialmente as de ansiedade, desvanecem com a melhoria clínica da diabetes.⁸⁸ Uma explicação para a relação entre diabetes tipo 2 e estes estados emocionais advém de estudos que mostram que os valores de glicémia são potentes reguladores da componente emocional, nomeadamente, a existência de hipoglicémias e hiperglicémias severas, podendo induzir sintomas negativos nos pacientes com diabetes.⁸⁹

Um estudo mostrou existirem traços de personalidade específicos nestes pacientes com emoções negativas, como neuroticismo e comportamento evitante, os quais podem diminuir com a resolução da clínica depressiva.

Num estudo recente, levado a cabo por um período de 12 semanas, evidenciou-se uma diminuição do neuroticismo e aumento da sensibilidade interpessoal, em quem recebeu tratamento para a sua depressão.⁹⁰

O neuroticismo pode ser prejudicial ou protector em relação à saúde. Pessoas pessimistas e angustiadas, com tendência ao ressentimento, podem ter menor adesão terapêutica, menos suporte social e maior risco de desenvolverem estilos de vida prejudiciais. Pelo contrário, noutras pessoas o neuroticismo torna-as mais vigilantes e cumpridoras de regras e de práticas de vida saudável.⁹¹

Num estudo com diabéticos predominantemente do tipo 2, evidenciou-se que a presença de sintomas depressivos estavam associados a pior funcionamento psicológico e mental, diminuição na adesão a recomendações alimentares, menor adesão à terapêutica hipoglicémica, maiores custos de saúde e alterações pouco significativas no valor de HbA1c.⁹² A corroborar esta última afirmação, a proporção de doentes diabéticos tipo 2 com HbA1c superior a 8% foi, para pacientes com depressão, de 37,5%, e para aqueles sem depressão, de 40,3 %.⁹³

O conceito de Distress é também comum em doentes com Diabetes Mellitus 2.⁹⁴ O regime de distress (RD) apresenta uma conhecida relação com a diabetes e refere-se ao stress emocional vivenciado por quem tem de gerir diariamente a doença.⁹⁵ O distress é interpretado como uma estratégia de coping e regulação emocional.⁹⁶

O novo questionário ATT39 (adaptado do original) (Psychological Adjustment to the Diabetes) mede a adaptação subjetiva à diabetes, correlacionando-se inversamente com o Distress emocional específico da diabetes. Este providencia uma sub-escala de 19 itens acerca da integração à diabetes, a ATT19.⁹⁷ O ATT18 (versão portuguesa) foi reajustado com um conjunto de 18 itens, sendo 15 deles do ATT19.

O ATT18 deteta a boa integração do indivíduo à diabetes, como a esperança em ter uma vida normal, não sentir alterações na personalidade, não encarar a diabetes como a pior coisa que lhe aconteceu na vida ou o facto de a vida não estar condenada por padecer de doença crónica.⁹⁸ Um estudo levado a cabo por Adriaanse et al. foi realizado com 281 indivíduos com um normal metabolismo de glicose (NGM), 81 com alterações no metabolismo da glicose (IGM) e 107 com diagnóstico de diabetes mellitus 2. Foi usado o DSC-R (revised type 2 diabetes symptom checklist) para relacionar os sintomas de distress com diabetes. Os valores do DSC-R foram aumentando consecutivamente, com valores mais baixos para os NGM e valores mais altos para os diabéticos tipo 2. Os doentes diabéticos apresentaram mais dor neuropática, sintomas sensitivos e distress do que

aqueles com NGM.⁹⁹ Os IGM apresentaram valores semelhantes aos diabéticos tipo 2. Desta forma, parece existir associação entre o metabolismo da glicose, sintomas da diabetes e distress associado.^{14 99} Os doentes diabéticos com depressão têm mais sintomas da diabetes do que aqueles sem depressão.^{93 100}

O peso emocional das complicações tardias, acontecimentos de vida negativos, “stress” quotidiano crónico, as dificuldades no manejo da dieta e do exercício físico e antecedentes recentes de depressão são preditores do “distress” específico da diabetes. Ou seja, também o stress derivado da ocorrência de acontecimentos de vida negativos sem relação com a diabetes aumenta o desgaste provocado pelo mau controlo metabólico e pelas complicações crónicas com aumento do “distress” específico.¹⁰¹

Existe uma provável bidirecionalidade entre “distress” com diabetes e o controlo metabólico, ou seja, quando um doente tem mau controlo metabólico, desencadeia “distress” e quando este aumenta, reflete-se na deterioração do controlo da glicémia, persistindo a associação entre ambos longitudinalmente.¹⁵

Concluindo, é necessário um controlo mais apertado nas subpopulações com traços de personalidade mais negativos e maior propensão para “distress”, de forma a criar uma abordagem clínica /terapêutica mais eficaz.

III.IV DEPRESSÃO EM DIABETES MELLITUS 2 E ASSOCIAÇÃO COM TERAPIA COGNITIVA VS. FARMACOLÓGICA

Várias publicações têm sido realizadas acerca de tratamentos psicossociais, farmacológicos e associação entre ambos, para depressão em diabetes mellitus 2.^{102 103} A depressão na diabetes apresenta-se com severidade e recorrência na maioria dos pacientes.¹⁰⁴ A terapêutica interpessoal (IPT) é uma intervenção psicológica estruturada, validada para uso em depressão major em não diabéticos.¹⁰⁵ É baseada na melhoria da relação interpessoal e do manejo de problemas interpessoais associados com depressão, tais como perda, conflitos, mudança e isolamento. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a relação de confiança nos outros melhora com este tipo de intervenção, diminuindo os sintomas depressivos.¹⁰⁶ No entanto, ainda não é uma terapêutica validada para tratamento de depressão em diabetes mellitus 2.

Um estudo de 1998 levado a cabo por Lustman, tentou evidenciar a importância da terapia cognitivo-comportamental (CBT) para tratamento da comorbilidade. Este foi realizado por um período de 10 semanas (com posterior follow-up de 6 meses), dividindo-se 51 doentes:

25 deles realizaram a terapia cognitivo comportamental e 26 deles serviram de controlo, recebendo outras terapêuticas anti-depressivas não específicas. Completaram todo o tratamento e follow-up, 20 doentes do CBT e 21 doentes do grupo de controlo. O método usado para medir a depressão foi o BID (Beck Depression Inventory), enquanto o controlo glicémico foi controlado através de medições da hemoglobina glicada. Todos os pacientes participaram num programa de educação da diabetes, de forma a controlar a possível influência do controlo diabético no humor. Os resultados foram apontados logo após as 10 semanas de tratamento e, posteriormente, no follow-up de 6 meses.

Os resultados pós-tratamento mostraram uma remissão da depressão (BDI <ou igual a 9) maior com a terapia cognitivo comportamental. Logo após o tratamento, houve remissão em 85% dos pacientes do grupo CBT, comparativamente a 27,3 % do controlo. No follow-up de 6 meses, também o grupo CBT obteve melhores resultados, com 70 % de remissão neste e 33,3% no grupo de controlo. Quanto aos valores de hemoglobina glicada, esta não apresentou diferenças entre os dois grupos no pós-tratamento. No entanto, no follow up de 6 meses, os valores foram significativamente mais baixos no grupo CBT do que no grupo de controlo (9,5 % comparativamente a 10,9%).

Através deste estudo, foi possível concluir que a combinação da CBT juntamente com educação da diabetes é uma terapêutica efectiva não farmacológica para o tratamento da depressão major em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Também se pode associar a um melhor controlo glicémico.¹⁰⁷

Um outro estudo levado a cabo pelo Hospital de Santa Maria, Associação Portuguesa da Diabetes e Unidade de Saúde Familiar de Alfovelos foi realizado por um período de 6 meses, usando 3 meses para tratamento agudo da depressão e 3 meses para tratamento de continuação, conduzido em diabéticos tipo 2. As idades eram entre 18 e 65 anos, usando-se como questionários o HADS (Hospital Anxiety-Depression Scale), em que os pacientes incluídos tinham score > ou igual a 7; MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), com pacientes com score igual ou acima de 17 pontos e o uso de um questionário estruturado para diagnóstico de depressão major (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI).⁹⁸

A adaptação psicológica à diabetes foi determinada através da aplicação de escala portuguesa, a “ATT18”.^{108 98} Foram incluídos 34 doentes, em que 17 receberam terapia interpessoal e 17 foram medicados com Sertralina. Concluiu-se que o tratamento interpessoal (IPT) tem resultados similares à medicação com Sertralina em termos de

melhoria da depressão na diabetes tipo 2. O início do efeito da psicoterapia parece ser mais lento do que o da Sertralina.⁹⁸

A depressão associada a medo, intimidação e falta de confiança nos outros pode transferir-se para sentimentos como anedonia e retração social, e pode levar a menor procura de ajuda de outros por quem padece de doença crónica como a diabetes mellitus 2.¹⁰⁶ A Terapia interpessoal (IPT), na medida em que aumenta as capacidades de interação com os outros, pode ajudar a transferir os sintomas de depressão para maior capacidade de relação com os outros. Pelo uso de um antidepressivo, pode-se ajudar a resolver os sintomas somáticos da doença, como a astenia, o sono e o apetite. Esta hipótese não chegou a ser testada, sendo necessária investigação.⁹⁸

O controlo metabólico melhora com ambos os tratamentos. Num estudo prévio, as terapêuticas interpessoal (IPT)¹⁰⁴ ou a Sertralina¹⁰⁹ já se tinham demonstrado eficazes no decréscimo da HbA1c, embora com a IPT, apenas após o follow-up de 6 meses houve este decréscimo.

O mais importante no estudo realizado foi o facto de sugerir que a Terapia Interpessoal (IPT) pode ser muito útil na depressão major associada a diabetes mellitus 2 e constituir uma terapêutica de escolha e válida para estes doentes.⁹⁸

Relativamente à terapêutica farmacológica, foi realizado um estudo acerca do uso da Sertralina como prevenção da recorrência da depressão em diabetes mellitus 2.

O estudo teve duas fases: na fase 1 (fase de indução), os pacientes com depressão major receberam um tratamento de 16 semanas de tratamento aberto com Sertralina; na fase 2 (fase de manutenção), foram divididos em dois grupos, sendo que um manteve a terapêutica com Sertralina e o outro recebeu um placebo, sendo seguidos por um período de 52 semanas ou até ocorrer recorrência da depressão.

Na fase 1, 351 pacientes com depressão major moderada a severa receberam o tratamento com Sertralina. Destes, 44 % satisfizeram os critérios de reversão dos seus episódios depressivos. Na fase 2, aqueles que apresentaram reversão da sintomatologia (n= 152) e continuaram o estudo, entrando na fase de manutenção, foram divididos, sendo que 79 cumpriram terapêutica com Sertralina e 73 realizaram placebo. O tratamento com Sertralina mostrou-se mais eficaz na prevenção da recorrência de depressão, com um tempo efectivo livre de depressão maior ($p=0,02$).

Deste modo, ficou provado que a Sertralina confere uma significativa profilaxia contra a recorrência de depressão (hazard ratio = 0,51; 95 % intervalo de confiança, 0.31-0.85; $P=0,2$).

Relativamente os níveis de hemoglobina glicada, esta decresceu durante o tratamento aberto (fase 1- indução), tendo permanecido significativamente baixa durante a fase de manutenção ($p= 0,02$), e não diferindo entre os dois grupos (Sertralina vs. Placebo) ($p= 0,90$).¹¹⁰

Também um estudo que comparou, ao longo de 8 semanas, a eficácia do tratamento da Fluoxetina na Depressão vs. Tratamento com Placebo, provou que a Fluoxetina é superior ao placebo no manejo da depressão major em pacientes com diabetes mellitus 2.¹¹¹

Desta forma, pode-se concluir que a associação combinada entre terapia interpessoal (IPT) e medicação anti-depressiva pode ter um papel preponderante na resolução e não recidiva da depressão, influenciando no controlo da co-morbilidade Diabetes mellitus 2.

IV.DISSCUSSÃO / CONCLUSÃO

Uma associação entre diabetes 2 e depressão tem sido encontrada em vários estudos.^{51 41 12} No entanto, a direção da relação ainda não se encontra totalmente esclarecida. Numa pesquisa realizada por Knol et al., foi sugerido que a depressão possa ser não só uma consequência da diabetes, como também um factor de risco para o desenvolvimento da mesma.¹¹² Indivíduos com depressão, sem diabetes nesse momento, apresentam um risco maior de vir a desenvolvê-la. A depressão apresentou um risco aumentado de 60% para o desenvolvimento de DM2.¹¹³ Uma das evidências para esta relação encontra-se no facto destas pessoas apresentarem um aumento de sintomas depressivos, estando menos atentos à importância de um estilo de vida saudável, aumentando o seu risco para diabetes. Contrariamente, indivíduos sem depressão, mas a receber tratamento para a diabetes, apresentam um risco maior para o aparecimento de depressão durante o follow up.¹¹⁴ Sugere-se, desta forma, uma bidirecionalidade entre estas duas patologias.¹⁴

Um estudo recente da World Health Organization (WHO) acerca do impacto da depressão na qualidade de vida de diferentes doenças crónicas, (artrite, asma, angina e diabetes) mostrou maior prejuízo em pacientes com depressão e diabetes.¹¹⁵

Alterações a nível neuroendócrino e neurotransmissor são comuns a diabetes 2 e depressão, podendo ser uma das bases para a relação entre ambas. Uma das evidências é a existência de desregulações a nível do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal, com níveis elevados de cortisol e diminuição de sensibilidade à insulina, ou a ativação do sistema imunitário levando a processos inflamatórios crónicos.¹¹⁶ Numerosos estudos evidenciaram aumento de citocinas inflamatórias na circulação, nomeadamente IL-1, IL-6, factor de necrose tumoral (TNF-alfa) e PCR (proteína de fase aguda) em pacientes com depressão maior.³⁷ Aumento de citocinas inflamatórias e da PCR mostraram-se factores de risco para o desenvolvimento de doenças associadas a inflamação, nomeadamente cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2.

Relativamente ao papel da obesidade neste binómio, estudos evidenciam a importância do inflamassoma NLRP3 na patogénese da síndrome metabólica e diabetes mellitus 2. No pâncreas, a ativação e ação deste inflamassoma NLRP3, através da presença de níveis elevados de glicose e ácidos gordos e consequente libertação de IL-1 beta, leva a disfunção de células beta pancreáticas e apoptose, propiciando deficiência de insulina e progredindo para diabetes mellitus 2. No tecido adiposo visceral, a sua ativação através de macrófagos contribui para inflamação local, defeitos na adipogénese e resistência à insulina.⁷⁰

Nesta relação bidirecional, é importante também realçar a presença de distress nos diabéticos tipo 2.¹¹⁷ Doentes vulneráveis a emoções negativas apresentam níveis mais elevados de distress e défice de coping para a doença, resultando em sintomas depressivos. Os níveis de glicémia são, também, um potente regulador de estados emocionais, nomeadamente hiperglicémia severa ou hipoglicémia, induzindo estados emocionais negativos em pacientes com diabetes.¹¹⁸ Este mau controlo glicémico propicia o aumento das complicações micro e macrovasculares da diabetes tipo 2. Estas incluem retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças cardiovasculares e doença vascular periférica. As complicações micro e macrovasculares presentes na diabetes 2 apresentam-se como factores de risco para depressão.¹¹⁹ Para além disso, o conhecimento acerca da doença,¹⁴ o tempo de duração da mesma,¹²⁰ os regimes de controlo apertados, a não prática de exercício físico¹²¹, fumar¹²² e obesidade⁵⁹¹²⁰ têm sido colocados também como importantes factores de risco para depressão, embora sejam necessários mais estudos epidemiológicos.

Relativamente a terapêuticas, tem sido sugerida a terapia interpessoal (IPT) como uma possibilidade válida para os diabéticos tipo 2 com depressão, constituindo uma possível medida terapêutica.⁹⁸ O uso de Sertralina mostrou-se eficaz na prevenção de recorrência de depressão em pacientes com diabetes.¹¹⁰ O controlo metabólico mostrou-se melhorado tanto com a terapia interpessoal (IPT) como com o tratamento farmacológico com Sertralina.⁹⁸

Concluindo, torna-se imperativo que as comorbilidades diabetes tipo 2 e depressão sejam, na prática clínica, precocemente prevenidas, diagnosticadas e tratadas, uma vez que o seu impacto a nível mundial é muito significativo, acarretando diminuição na qualidade de vida dos doentes e elevados custos de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epping-Jordan J, Bengoa R, Kavar R, Sabaté E. The challenge of chronic conditions: WHO responds. *Bmj*. 2001;323:947-948. doi:10.1136/bmj.323.7319.947.
2. Peyrot M, Burns KK, Davies M, et al. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): A multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):174-184. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.016.
3. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):658-676. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.10.001.
4. Kok JLA, Williams A, Zhao L. Psychosocial Interventions for People with Diabetes and Co-morbid Depression. A Systematic Review. *Int J Nurs Stud*. 2015. doi:10.1016/j.ijnurstu.2015.05.012.
5. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-1078.
6. Egede LE, Ellis C. Diabetes and depression: Global perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):302-312. doi:10.1016/j.diabres.2010.01.024.
7. Coupe N, Garrett C, Gask L. Depression and diabetes – a significant challenge for people with diabetes and healthcare providers. 2012;57(4):38-41.
8. Holt RIG, de Groot M, Golden SH. Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):491. doi:10.1007/s11892-014-0491-3.
9. Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, Sewitch M, Belzile E, Ciampi A. Recognition of Depression by Non-psychiatric Physicians—A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(1):25-36. doi:10.1007/s11606-007-0428-5.
10. Egede LE, Ellis C. The effects of depression on diabetes knowledge, diabetes self-management, and perceived control in indigent patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(3):213-219. doi:10.1089/dia.2007.0278.
11. Simon GE, Katon WJ, Lin EHB, et al. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(5):344-351. doi:10.1016/j.genhosppsych.2005.04.008.
12. McIntyre RS, Liauw S, Taylor VH. Depression in the workforce: the intermediary

- effect of medical comorbidity. *J Affect Disord*. 2011;128 Suppl :S29-S36.
doi:10.1016/S0165-0327(11)70006-4.
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5). doi:10.2337/diacare.27.10.2568.
 14. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. *JAMA*. 2008;299(23):2751-2759. doi:10.1001/jama.299.23.2751.
 15. Fisher EB, Thorpe CT, DeVellis BM, DeVellis RF. Healthy Coping, Negative Emotions, and Diabetes Management: A Systematic Review and Appraisal. *Diabetes Educ*. 2007;33(6):1080-1103. doi:10.1177/0145721707309808.
 16. Katon WJ. The Comorbidity of Diabetes Mellitus and Depression. *Am J Med*. 2008;121(11):S8-S15. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.008.
 17. Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2001;47(7):1157-1165.
 18. Federation ID. No Title. *IDF Consensus Worldw Defin Metab Syndr*
http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
 19. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152(1):27-38. doi:10.1016/j.ahj.2005.09.015.
 20. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123(3):S3-S11. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.004.
 21. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(3):205-218. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199905/06)15:3<205::AID-DMRR29>3.0.CO;2-O.
 22. Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, et al. Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(1):48-54. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02028.x.
 23. Line) WHOW is depression (article on,
[Http://www.who.int/mental_health/manageme, Nt/depression/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/manageme, Nt/depression/en/index.html). No Title.
 24. Kessler RC, McGonagle K a, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and

- recurrence. *J Affect Disord.* 1993;29(2-3):85-96. doi:10.1016/0165-0327(93)90026-G.
25. Psiquiátrica C de A-EN de M. No Title.
 26. Winokur G. All roads lead to depression: clinically homogeneous, etiologically heterogeneous. *J Affect Disord.* 1997;45:97-108. doi:S0165-0327(97)00063-3 [pii].
 27. *Perturbações, DSM-V Man Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - Am Psychiatr Assoc Climepsi Ed.* 2014.
 28. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* 1998;50:97-108. doi:10.1016/S0165-0327(98)00138-4.
 29. Detka J, Kurek A, Basta-Kaim A, Kubera M, Lasoñz W, Budziszewska B. Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes. *Pharmacol Reports.* 2013;65:1591-1600. doi:10.1016/S1734-1140(13)71520-2.
 30. Caspi A. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science (80-).* 2003;301(5631):386-389. doi:10.1126/science.1083968.
 31. Kaufman J, Yang B-Z, Douglas-Palumberi H, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor-5-HTTLPR Gene Interactions and Environmental Modifiers of Depression in Children. *Biol Psychiatry.* 2006;59(8):673-680. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.026.
 32. Lotrich FE, Loftis JM, Ferrell RE, Rabinovitz M, Hauser P. IL28B polymorphism is associated with both side effects and clearance of hepatitis C during interferon-alpha therapy. *J Interf Cytokine Res.* 2011;31(3):331-336. doi:10.1089/jir.2010.0074.
 33. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Soc Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-354. doi:10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
 34. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59(12):1116-1127. doi:10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
 35. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
 36. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of

- Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-162.
doi:10.1038/npp.2011.205.
37. Sluzewska a. Indicators of immune activation in depressed patients. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:59-73. doi:10.1007/978-0-585-37970-8_4.
 38. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457.
doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
 39. Spranger J, Kroke A, Mo M, Hoffmann K, Bergmann MM. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(March):812-817.
 40. Shah BM, Mezzio DJ, Ho J, Ip EJ. Association of ABC (HbA1c, blood pressure, LDL-cholesterol) goal attainment with depression and health-related quality of life among adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(6):794-800.
doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.04.009.
 41. Fujigaki H. The Signal Transducer and Activator of Transcription 1 and Interferon Regulatory Factor 1 Are Not Essential for the Induction of Indoleamine 2,3-Dioxygenase by Lipopolysaccharide: Involvement of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- B . *J Biochem*. 2006;139(4):655-662.
doi:10.1093/jb/mvj072.
 42. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-359. doi:10.1038/sj.mp.4001949.
 43. Zhu C-B, Blakely RD, Hewlett WA. The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Activate Serotonin Transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2006;21:21-2131. doi:10.1038/sj.npp.1301029.
 44. Nakajima A. Role of Tumor Necrosis Factor- in Methamphetamine-Induced Drug Dependence and Neurotoxicity. *J Neurosci*. 2004;24(9):2212-2225.
doi:10.1523/JNEUROSCI.4847-03.2004.
 45. Morón J a, Zakharova I, Ferrer J V, et al. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci*. 2003;23(24):8480-8488.
 46. Kitagami T, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T, Ohta T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats:

- Role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2003;978(1-2):104-114. doi:10.1016/S0006-8993(03)02776-8.
47. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* 2009;61(2):105-123. doi:10.1016/j.brainresrev.2009.05.005.
 48. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):63-77. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
 49. McNally, Leah Bhagwagar, Zubin Hannestad J. No Title. *CNS Spectr.* 2008.
 50. Matute C, Domercq M, Sánchez-Gómez M-V. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. *Glia.* 2006;53(2):212-224. doi:10.1002/glia.20275.
 51. Tata D a., Anderson BJ. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: Implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiol Behav.* 2010;99(2):186-193. doi:10.1016/j.physbeh.2009.09.008.
 52. Thornton P, Pinteaux E, Gibson RM, Allan SM, Rothwell NJ. Interleukin-1-induced neurotoxicity is mediated by glia and requires caspase activation and free radical release. *J Neurochem.* 2006;98(1):258-266. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03872.x.
 53. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):18-21. doi:S1471-4892(06)00171-8 [pii]r10.1016/j.coph.2006.08.009.
 54. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci.* 2002;5(5):405-414. doi:10.1038/nn835.
 55. Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, et al. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(12):2619-2626. doi:10.1038/sj.npp.1301137.
 56. Lotrich FE, Albusaysi S, Ferrell RE. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels and Genotype: Association with Depression during Interferon-alpha Treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(6):985-995. doi:10.1038/npp.2012.263.
 57. Cortese GP, Barrientos RM, Maier SF, Patterson SL. Aging and a peripheral immune challenge interact to reduce mature brain-derived neurotrophic factor and activation of TrkB, PLCgamma1, and ERK in hippocampal synaptoneurosome. *J*

- Neurosci.* 2011;31(11):4274-4279. doi:10.1523/JNEUROSCI.5818-10.2011.
58. Fahey B, Hickey B, Kelleher D, Odwyera, Omara S. The widely-used anti-viral drug interferon-alpha induces depressive- and anxiogenic-like effects in healthy rats. *Behav Brain Res.* 2007;182(1):80-87. doi:10.1016/j.bbr.2007.05.005.
 59. Siddiqui S. Depression in type 2 diabetes mellitus--a brief review. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(1):62-65. doi:10.1016/j.dsx.2013.06.010.
 60. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1554-1565. doi:10.1176/appi.ajp.160.9.1554.
 61. Edwards KM, Bosch J a., Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. Elevated Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun.* 2010;24(7):1202-1208. doi:10.1016/j.bbi.2010.03.011.
 62. Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(9):1272-1283. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.03.016.
 63. Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun.* 2007;21(1):9-19. doi:10.1016/j.bbi.2006.08.009.
 64. Lotrich FE, Rabinovitz M, Girona P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: Characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res.* 2007;63:131-135. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.05.013.
 65. Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(11):738-749. doi:10.1038/nri3071.
 66. Wentworth JM, Naselli G, Brown W a, Doyle L. Pro-inflammatory CD11c+ CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes.* 2010;59(July). doi:10.2337/db09-0287.
 67. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409-2415. doi:10.1172/JCI117936.
 68. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-550.

doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612.

69. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 Inflammasome : A Sensor for. *Science* (80-). 2010;327(January):296-300. doi:10.1126/science.1184003.
70. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006.
71. Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, et al. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology.* 2009;150(12):5218-5229. doi:10.1210/en.2009-0543.
72. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179-188. doi:10.1038/nm.2279.
73. Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, et al. Macrophages in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes.* 2009;58(November):2574-2582. doi:10.2337/db08-1475.
74. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, Mcginn AP. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. 2008;168(15):1617-1624.
75. Koster A, Stenholm S, Alley DE, et al. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(12):2354-2361. doi:10.1038/oby.2010.86.
76. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1609-1616. doi:10.1097/01.ogx.0000340775.89112.ae.
77. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):1023-1033. doi:10.1210/jc.2006-1055.
78. Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011;12(5):408-415. doi:10.1038/ni.2022.
79. Summers LKM, Fielding B a., Bradshaw H a., et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2002;45(3):369-377. doi:10.1007/s00125-001-0768-3.
80. L'homme L, Esser N, Riva L, et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J Lipid Res.*

- 2013;54(11):2998-3008. doi:10.1194/jlr.M037861.
81. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-Blind, Randomized Study Evaluating the Glycemic and Anti-inflammatory Effects of Subcutaneous LY2189102, a Neutralizing IL-1 Antibody, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2239-2246. doi:10.2337/dc12-1835.
 82. Paquot N, Castillo MJ, Lefèbvre PJ, Scheen a J. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1316-1319. doi:10.1210/jcem.85.3.6417.
 83. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45:881-885. doi:10.2337/diabetes.45.7.881.
 84. Stanton AL, Revenson TA, Tennen H. Health Psychology: Psychological Adjustment to Chronic Disease. *Annu Rev Psychol*. 2007;58(1):565-592. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085615.
 85. Contributors to Depression in Latino and. 2001;24(10).
 86. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Ph D, Walker EA. The Patient-Provider Relationship Attachment Theory and Adherence to Treatment in Diabetes -- Ciechanowski et al_ 158 (1) 29 -- Am J Psychiatry. 2001;(January):29-35.
 87. Mosnier-Pudar H, Hochberg G, Eschwege E, et al. How do patients with type 2 diabetes perceive their disease? Insights from the French DIABASIS survey. *Diabetes Metab*. 2009;35(3):220-227. doi:10.1016/j.diabet.2009.02.001.
 88. Adriaanse MC, Dekker JM, Spijkerman a MW, et al. Health-related quality of life in the first year following diagnosis of Type 2 diabetes: newly diagnosed patients in general practice compared with screening-detected patients. The Hoorn Screening Study. *Diabet Med*. 2004;21(10):1075-1081. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01277.x.
 89. Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Oka Y. Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(1):65-72. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01889.x.
 90. Griens a. MGF, Jonker K, Spinhoven P, Blom MBJ. The influence of depressive state features on trait measurement. *J Affect Disord*. 2002;70:95-99. doi:10.1016/S0165-0327(00)00371-2.

91. Friedman HS. The multiple linkages of personality and disease. *Brain Behav Immun.* 2008;22(5):668-675. doi:10.1016/j.bbi.2007.09.004.
92. Ismail K. Depression and diabetes. *Psychiatry.* 2009;8(6):203-207. doi:10.1016/j.mppsy.2009.03.009.
93. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):246-252. doi:10.1016/S0163-8343(03)00055-0.
94. Fisher L, Hessler D, Glasgow RE, et al. REDEEM: A pragmatic trial to reduce diabetes distress. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2551-2558. doi:10.2337/dc12-2493.
95. Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in diabetes: Have we been missing something important? (Diabetes Care (2011) 34, (236-239)). *Diabetes Care.* 2011;34(1):2488. doi:10.2337/dc11-er11.
96. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, et al. Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care.* 1995;18(6):754-760. doi:10.2337/diacare.18.6.754.
97. Pfof KS, Stevens MJ. Journal of Clinical Psychology, September 1990, Vol. 46, No. 5 (continued). 1990;48(5):588-593.
98. Gois C, Dias V V, Carmo I, et al. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. *Clin Psychol Psychother.* 2014;21(1):39-48. doi:http://dx.doi.org/10.1002/cpp.1817.
99. Adriaanse MC, Dekker JM, Spijkerman AMW, et al. Diabetes-related symptoms and negative mood in participants of a targeted population-screening program for type 2 diabetes: The Hoorn Screening Study. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1501-1509. doi:10.1007/s11136-004-0028-3.
100. Ludman EJ, Katon W, Russo J, et al. Depression and diabetes symptom burden. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:430-436. doi:10.1016/j.genhosppsych.2004.08.010.
101. Fisher L, Mullan JT, Skaff MM, Glasgow RE, Areal P, Hessler D. Predicting diabetes distress in patients with type 2 diabetes: A longitudinal study. *Diabet Med.* 2009;26(6):622-627. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02730.x.
102. van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, et al. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(4):380-395. doi:10.1016/j.genhosppsych.2010.03.011.
103. Markowitz S, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. Treating Depression in Diabetes: Emerging findings. *Psychosomatics.* 2011;52(1):1-18.

doi:10.1016/j.psych.2010.11.007.

104. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19(2):138-143. doi:10.1016/S0163-8343(96)00170-3.
105. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. Interpersonal Psychotherapy for Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):581-592. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10101411.
106. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. The association of depression and perceptions of interpersonal relationships in patients with diabetes. *J Psychosom Res*. 2005;58(2):139-144. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.07.009.
107. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive Behavior Therapy for Depression in Type 2 Diabetes Mellitus. 1998:613-621.
108. Dunn SM, Smartt HH, Beeney LJ, Turtle JR. Measurement of Emotional Adjustment. 1986;9(5).
109. Mayer B. Effect of Pharmacological Treatment of Depression on A1C and Quality of Life in Low-Income Hispan ... 2009;32(12). doi:10.2337/dc09-0785.
110. Lustman P, Clouse R, Nix B, Freedland K, Rubin E, McGill J, Williams M, Gelenberg A, Ciechanowski P, Hirsch I, et al. Sertraline for Prevention of Depression Recurrence in Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):521-529. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/935/CN-00564935/frame.html>.
111. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2000;23(5):618-623. doi:10.2337/diacare.23.5.618.
112. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006;49(5):837-845. doi:10.1007/s00125-006-0159-x.
113. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383-2390. doi:10.2337/dc08-0985.
114. Lin EHB, Rutter CM, Katon W, et al. Depression and Advanced Complications of Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):264-269. doi:10.2337/dc09-1068.
115. Penckofer S, Quinn L, Byrn M, Ferrans C, Miller M, Strange P. Does glycemic

- variability impact mood and quality of life? *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(4):303-310. doi:10.1089/dia.2011.0191.
116. Pickup J. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813-823.
<http://care.diabetesjournals.org/content/27/3/813.short>.
 117. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia.* 2006;49(3):469-477. doi:10.1007/s00125-005-0094-2.
 118. Hermanns N, Scheff C, Kulzer B, et al. Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients. *Diabetologia.* 2007;50(5):930-933. doi:10.1007/s00125-007-0643-y.
 119. Katon W, Russo J, Lin E, Heckbert S, et al. Depression and Diabetes: Factors Associated With Major Depression at Five-Year Follow-Up. *Psychosomatics.* 2011;50(6):570-579. doi:10.1016/S0033-3182(09)70858-8.
 120. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2(1):72. doi:10.1186/1758-5996-2-72.
 121. Lysy Z, Da Costa D, Dasgupta K. The association of physical activity and depression in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(i):1133-1141. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02545.x.
 122. Luijendijk HJ, Stricker BH, Hofman A, Witteman JCM, Tiemeier H. Cerebrovascular risk factors and incident depression in community-dwelling elderly. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(2):139-148. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01189.x.